



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 163 122** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/502, A 61 P 37/02,**
29/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000120270/14, 01.08.2000
(24) Дата начала действия патента: 01.08.2000
(46) Дата публикации: 20.02.2001
(56) Ссылки: 1. SU 130903, 1960. 2. RU 2113222
C1, 20.06.1998. 3. EP 277791 A2, 10.08.1988.
(98) Адрес для переписки:
125414, Москва, ул. Онежская, д.53, корп.3,
кв.387, Брегману О.М.

(71) Заявитель:
Абидов Муса Тажудинович
(72) Изобретатель: Абидов М.Т.,
Хохлов А.П.
(73) Патентообладатель:
Абидов Муса Тажудинович

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а
именно к лекарственным средствам,
воздействующим на иммунную систему.
Сущность изобретения состоит в разработке
лекарственного средства - натриевой соли

5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона,
обладающего иммуномодулирующими
свойствами, а также противовоспалительным
и антиоксидантным действием. Предложенное
средство не вызывает аллергических реакций
и других побочных действий. 3 табл.

RU 2 163 122 C 1

RU 2 163 122 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 163 122** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/502, A 61 P 37/02,**
29/00

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000120270/14, 01.08.2000
(24) Effective date for property rights: 01.08.2000
(46) Date of publication: 20.02.2001
(98) Mail address:
125414, Moskva, ul. Onezhskaja, d.53,
korp.3, kv.387, Bregmanu O.M.

(71) Applicant:
Abidov Musa Tazhudinovich
(72) Inventor: Abidov M.T.,
Khokhlov A.P.
(73) Proprietor:
Abidov Musa Tazhudinovich

(54) **MEDICINAL AGENT**

(57) **Abstract:**

FIELD: medicine, immunology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to medicinal
agents effecting on immune system. Invention
relates to the development of drug as
5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

sodium salt showing immunomodulating
properties and anti-inflammatory and
antioxidant effects also. EFFECT: absence of
allergic responses and other adverse
effects. 3 tbl, 3 ex

RU 2 163 122 C1

RU 2 163 122 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему.

Известно лекарственное средство "натрия нукленат"-натриевая соль нуклеиновой кислоты, представляющее собой препарат иммуномодулирующего действия в виде белого или слегка желтоватого порошка, легко растворимого в воде с образованием опалесцирующих растворов, и обладающее способностью стимулировать миграцию и кооперацию Т и В-лимфоцитов, повышать фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов неспецифической резистентности (см., например, М.Д.Машковский "Лекарственные средства", М., Медицина, 1985, т. 2, с.172).

Однако инъектирование этого средства болезненно, и это вызывает необходимость введения пациентам обезболивающих препаратов, что не всегда показано.

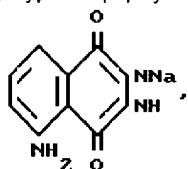
Наиболее близким аналогом-прототипом является применимое в качестве иммуномодулятора, а также обладающее свойствами препарата противовоспалительного и антиоксидантного действия лекарственное средство 2-амино, 1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрат (см, например, патент РФ N 2113222 с приоритетом от 30.09.97 г., МПК: А 61 К 31/04, А 61 К 31/13, представляющее собой светло-желтый легко растворимый в воде кристаллический порошок.

Введение этого лекарственного средства пациенту при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, интерлейкинов и других острофазных белков. При воспалительных процессах этот иммуномодулятор на несколько часов подавляет активность макрофагов, но одновременно усиливает микробицидную систему клеток.

Это лекарственное средство не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений, однако при длительном лечении хронических и других заболеваний возможно привыкание организма пациента к применяемому лекарственному средству и результативность его действия уменьшается.

В этом случае требуется замена такого препарата на другое лекарственное средство аналогичного механизма действия, но не более эффективного.

Изобретением является лекарственное средство натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион структурной формулы



обладающая иммуномодулирующими свойствами, а также противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Известно применение 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, взаимодействием которого с водным раствором едкого натра (NaOH) получают лекарственное средство в качестве люминола,

обладающего люминесцентными свойствами (см., например, авторское свидетельство СССР N 130903, с приоритетом от 21.11.59 г., МКИ: 12, 602, бюл. N 16 за 1960 г.).

Лекарственное средство представляет собой белый или светло-желтый легко растворимый в воде кристаллический порошок.

Проведенные исследования показали, что введение пациенту в качестве лекарственного средства натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, которая проявляется выбросом ими TNF (фактора некроза опухолей), интерлейкинов и других острофазных белков. Одновременно также специфически реагируют на введение этого лекарственного средства Т-лимфоциты.

При воспалительных процессах это лекарственное средство избирательно на 4-8 часов подавляет активность макрофагов, снижая соответственно уровень TNF и острофазных белков, что приводит к сглаживанию симптомов интоксикации. Одновременно происходит активация супероксидобразующей функции и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, усиливая этим микробицидную систему клеток и купируя воспалительный процесс.

Эти результаты подтверждены инструментальными лабораторными исследованиями пациентов путем проведения анализа крови при проверке иммунологических показателей лейкоцитарной и лимфоцитарной системы.

Введенное лекарственное средство практически полностью выводится из организма пациента с выдыхаемым воздухом и мочой за 20-60 мин. Его применение в широком диапазоне дозировок (от 20 до 1500 мг) не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений и по механизму и по эффективности действия аналогично, а в некоторых случаях даже эффективней иммуномодулятора, выбранного в качестве прототипа, что позволяет варьировать этими лекарственными средствами при лечении заболеваний, связанных с необходимостью длительного применения лекарственных препаратов, чтобы избежать привыкания к ним организма пациента.

Данное лекарственное средство может применяться в виде порошка для инъекций, а также в виде таблеток при пероральном приеме.

Изобретение подтверждается примерами.

Пример 1.

Больная С., 58 лет.

Обратилась 02.02.2000 г. Жалобы на утомляемость, приступообразный, длительно не прекращающийся кашель, периодическое повышение температуры. Предполагает, что это остаточные явления после гриппа, которым она болела с 15.01. по 27.01.2000 г.

При поступлении субфебрильная температура, сухой кашель, прослушиваются хрипы.

Проведен курс лечения лекарственным средством натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (далее Тамерит).

Первые 5 дней инъекции Тамерита разовой дозой до 300 мг на 2 мл воды для инъекций, а затем назначен прием Тамерита перорально в виде порошка или таблеток по 100 мг 2 раза в день, через час после еды.

Через 3 дня заметно улучшилось общее состояние пациента, практически прекратился кашель, нормализовалась температура.

Через 10 дней после начала лечения состояние удовлетворительное.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в таблице 1.

Пример 2.

Больной И., 68 лет.

Жалобы: затруднительное мочеиспускание с частыми позывами.

УЗИ: отмечена гипертрофия предстательной железы.

Диагноз: аденома предстательной железы 2-й степени.

Проведен курс лечения из 20 и 15 инъекций лекарственного средства 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрат с перерывом между первыми 20 и последующими 15 инъекциями в 30 суток. Дозировка препарата от 100 до 500 мг лекарственного средства на 1-5 мл воды для инъекций соответственно.

После первых 20 инъекций аденома несколько уменьшилась, однако после заключительных 15 инъекций дальнейшей положительной динамики не отмечено.

Состояние больного нестабильно.

Проведен дополнительный курс инъекций Тамерита 10 инъекций в разовой дозе 200 мг на 2 мл воды для инъекций, ежедневно по 1 инъекции.

Отмечено улучшение общего состояния пациента, мочеиспускание нормализовано.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в таблице 2.

Пример N 3.

Больной Г., 42 года.

Рожистое воспаление левого предплечья, отечность, обострение псориаза, температура при поступлении - 39,9.

До обращения проявления псориаза купировались использованием мазей.

Проведено инъектирование Тамеритом в разовой дозе 200 мг лекарственного средства на 2 мл воды для инъекций. Инъекции ежедневные.

На 4-й день после начала лечения отеки и гиперемия предплечья исчезли.

Инъектирование продолжено еще в течение 5 дней с разовой дозой 100 мг лекарственного средства на 1 мл воды для инъекций.

Состояние пациента удовлетворительное.

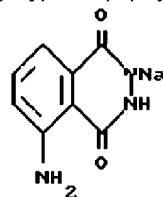
Наблюдается существенное улучшение состояния кожных покровов лица и рук.

Пациенту рекомендовано продолжить прием Тамерита перорально по 1 таблетке (100 мг), 2-3 раза в день в течение еще 7-10 дней.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в таблице 3.

Формула изобретения:

Лекарственное средство, обладающее иммуномодулирующими свойствами, а также противовоспалительным и антиоксидантным действием, отличающееся тем, что оно представляет собой натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона структурной формулы



Результаты лабораторных обследований пациента С.

| Наименование показателей | При поступлении | После инъекций |
|--|-----------------|----------------|
| Общий анализ крови | | |
| Гемоглобин г/л | 100 | 147 |
| Эритроциты $\times 10^{12}/л$ | 3,9 | 5,0 |
| Цвет. пок. | 0,85 | 0,9 |
| Лейкоциты $\times 10^9/л$ | 4,0 | 5,5 |
| Эозинофилы % | 2,9 | 3,0 |
| Нейтрофилы: | | |
| палочкоядерные % | 6,0 | 6,0 |
| сегментоядерные % | 69,5 | 74,0 |
| Лимфоциты % | 20,5 | 23,0 |
| Моноциты % | 5,5 | 6,0 |
| СОЭ мм/ч | 20,5 | 13,0 |
| Биохимический анализ крови | | |
| Железо мг/дл | 50,0 | 51,5 |
| Глюкоза ммол/л | 4,2 | 5,3 |
| Мочевина мг/дл | 19,0 | 16,5 |
| Мочевая кислота мг/дл | 5,3 | 7,1 |
| Альбумин г/л | 37,5 | 50,0 |
| Белок г/л | 76,5 | 71,5 |
| Холестерин мг/дл | 176,6 | 154,0 |
| Триглицериды мг/дл | 212,1 | 195,0 |
| Билирубин (общий) мг/дл | 0,35 | 0,4 |
| Креатинин мг/дл | 0,6 | 0,45 |
| Щелочная фосфатаза и/л | 198,0 | 212,0 |
| Креатинкиназа и/л | 32,8 | 34,0 |
| Аспартатаминотрансфераза и/л | 33,0 | 29,5 |
| Аланинаминотрансфераза и/л | 85,0 | 70,7 |
| Гамма-глутамилтрансфераза и/л | 94,5 | 93,0 |
| Лактатдегидрогеназа и/л | 201,0 | 207,5 |
| Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета | | |
| Иммуноглобулин А г/л | 2,15 | 2,20 |
| Иммуноглобулин М г/л | 2,0 | 2,21 |
| Иммуноглобулин G г/л | 11,0 | 12,4 |
| Т - лимфоциты % | 52,0 | 67,0 |
| В - лимфоциты % | 18,0 | 24,5 |
| Фагоцитоз латекса % | 60,0 | 76,2 |
| TNF % | 15,0 | 22,5 |
| Т - хелперы % | 26,0 | 29,5 |
| Т - супрессоры % | 21,0 | 23,5 |

RU 2163122 C1

RU 2163122 C1

Результаты лабораторных обследований пациента И.

| Наименование показателей | | При поступлении | После инъекций | |
|--|-----------------------|--------------------|----------------|------------|
| | | | 2-амино... | 5-амино... |
| Общий анализ крови | | | | |
| Гемоглобин | г/л | 120 | 130 | 135 |
| Эритроциты | x 10 ¹² /л | 5,0 | 5,20 | 5,25 |
| Цвет.пок. | | 0,9 | 0,95 | 0,95 |
| Лейкоциты | x 10 ⁹ /л | 6,50 | 6,20 | 6,21 |
| Эозинофилы | % | 4,0 | 3,80 | 3,85 |
| Нейтрофилы: | | | | |
| палочкоядерные | % | 6,5 | 5,5 | 6,0 |
| сегментоядерные | % | 60,0 | 64,3 | 70,0 |
| Лимфоциты | % | 12,0 | 12,5 | 14,6 |
| Моноциты | % | 3,0 | 2,5 | 2,5 |
| СОЭ | мм/ч | 35 | 17 | 10 |
| Биохимический анализ крови | | | | |
| Железо | мг/дл | 116,4 | 122,5 | 123,0 |
| Глюкоза | ммол/л | 5,0 | 5,4 | 6,0 |
| Мочевина | мг/дл | 10,1 | 16,2 | 15,9 |
| Мочевая кислота | мг/дл | 2,7 | 5,3 | 6,3 |
| Альбумин | г/л | 38,8 | 51,6 | 60,5 |
| Белок | г/л | 71,3 | 69,0 | 65,5 |
| Холестерин | мг/дл | 204,2 | 195,7 | 176,4 |
| Триглицериды | мг/дл | 160,1 | 135,0 | 128,0 |
| Билирубин (общий) | мг/дл | 0,3 | 0,52 | 0,55 |
| Креатинин | мг/дл | 0,47 | 0,38 | 0,34 |
| Щелочная фосфатаза | и/л | 212,7 | 202,0 | 207,2 |
| Креатинкиназа | и/л | 34,0 | 37,5 | 38,5 |
| Аспартатаминотрансфераза | и/л | 35,5 | 29,9 | 28,6 |
| Аланинаминотрансфераза | и/л | 87,7 | 72,5 | 68,2 |
| Гамма- глутамилтрансфераза | и/л | 105,5 | 97,5 | 92,4 |
| Лактатдегидрогеназа | и/л | 204,7 | 210,0 | 214,5 |
| Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета | | | | |
| Иммуноглобулин А | г/л | 2,07 | 2,33 | 2,41 |
| Иммуноглобулин М | г/л | 1,92 | 2,07 | 2,11 |
| Иммуноглобулин G | г/л | 11,1 | 12,3 | 12,6 |
| Т - лимфоциты | % | 54,5 | 66,0 | 71,6 |
| В - лимфоциты | % | 15,5 | 23,8 | 29,1 |
| Фагоцитоз латекса | % | 44,0 | 65,3 | 83,0 |
| TNF | % | 15,5 | 20,9 | 23,0 |
| Т - хелперы | % | 27,2 | 30,7 | 32,4 |
| Т - супрессоры | % | 19,7 | 23,5 | 24,0 |

RU 2163122 C1

RU 2163122 C1

Результаты лабораторных обследований пациента Г.

| Наименование показателей | При поступлении | После инъекций |
|--|-----------------|----------------|
| Общий анализ крови | | |
| Гемоглобин г/л | 122 | 148 |
| Эритроциты $\times 10^{12}/л$ | 6,2 | 6,9 |
| Цвет.пок. | 0,92 | 0,98 |
| Лейкоциты $\times 10^9/л$ | 7,0 | 6,2 |
| Эозинофилы % | 4,7 | 4,0 |
| Нейтрофилы: | | |
| палочкоядерные % | 6,0 | 5,7 |
| сегментоядерные % | 62,0 | 65,5 |
| Лимфоциты % | 19,9 | 26,3 |
| Моноциты % | 2,7 | 2,0 |
| СОЭ мм/ч | 37 | 16 |
| Биохимический анализ крови | | |
| Железо мг/дл | 114,4 | 125,5 |
| Глюкоза ммол/л | 5,4 | 5,9 |
| Мочевина мг/дл | 12,9 | 11,9 |
| Мочевая кислота мг/дл | 3,2 | 4,15 |
| Альбумин г/л | 46,5 | 57,1 |
| Белок г/л | 76,2 | 77,7 |
| Холестерин мг/дл | 209,0 | 200,6 |
| Триглицериды мг/дл | 167,0 | 172,2 |
| Билирубин (общий) мг/дл | 0,85 | 0,65 |
| Креатинин мг/дл | 0,90 | 0,85 |
| Щелочная фосфатаза и/л | 209,0 | 221,0 |
| Креатинкиназа и/л | 31,5 | 37,5 |
| Аспартатаминотрансфераза и/л | 30,5 | 27,3 |
| Аланинаминотрансфераза и/л | 80,1 | 58,5 |
| Гамма-глутамилтрансфераза и/л | 93,1 | 95,2 |
| Лактатдегидрогеназа и/л | 210,5 | 229,6 |
| Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета | | |
| Иммуноглобулин А г/л | 2,20 | 2,47 |
| Иммуноглобулин М г/л | 1,80 | 2,31 |
| Иммуноглобулин G г/л | 13,0 | 13,7 |
| Т - лимфоциты % | 57,7 | 60,3 |
| В - лимфоциты % | 26,2 | 25,0 |
| Фагоцитоз латекса % | 60,6 | 83,4 |
| TNF % | 16,5 | 24,4 |
| Т - хелперы % | 19,0 | 31,2 |
| Т - супрессоры % | 18,2 | 20,1 |

RU 2163122 C1

RU 2163122 C1